Hygroton und seine ödemverhindernde Wirkung in der Kieferchirurgie

Renate Heider

1962

AUS DER KLINIK FÜR ZAHN-, MUND- UND KIEFERKRANKHEITEN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Heiß

Hygroton und seine ödemverhindernde Wirkung in der Kieferchirurgie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Renate Heider
aus Neugard/Pommern

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. Dr. J. HEISS
Dekan:	Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 6.11.1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

M E I N E R M U T T E R I N D A N K B A R K E I T

Herrn Professor Dr. Dr. J. H e i s s
danke ich herzlich für die Überlassung
des Themas und die jederzeit liebens-
würdige und verständnisvolle Hilfe bei
der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	ALLGEMEINER TEIL	1
	A. Einleitung	1
	1. Das Ödem	1
	a) Definition	1
	b) Einteilung der Ödeme	1
	c) Physiologische Vorgänge im Extra- und Intrazellularraum	2
	d) Ursachen der Entstehung von Ödemen	5
	2. Ödemfolgen	6
	B. Geschichte der Diuretika	6
II.	SPEZIELLER TEIL	10
	1. HYGROTON(R) - ein Langzeitdiuretikum	10
	a) Chemie	10
	b) Pharmakologie	10
	c) Toxizität	11
	d) Angriffspunkt	12
	e) Eigenschaften	12
	2. Unsere Erfahrungen mit HYGROTON	13
	a) Erzeugung künstlicher Ödeme und deren Bekämpfung mit HYGROTON	13
	b) HYGROTON vor und nach zahnärztlichen Eingriffen	15
	c) Statistisches Material	16
	3. Diskussion	25
III.	ZUSAMMENFASSUNG	27
IV.	LITERATURVERZEICHNIS	29

I. ALLGEMEINER TEIL

A. EINLEITUNG

1. Das Ödem

a) Definition

Die klassische Definition des Ödems besagt, dass es sich um eine Flüssigkeitsspeicherung im interstitiellen Raum handelt. Die modernen Forschungsergebnisse lassen jedoch erkennen, dass bei zahlreichen Ödemkrankheiten auch die Zellen eine beträchtliche Menge des extravasal gestapelten Wassers aufnehmen können.

Ödem (gr.) bedeutet schwellen, übermässige Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe. Die Ödemflüssigkeit stammt aus dem Blut (Liquordiapedese), daher wird sie als "Transsudat" bezeichnet.

Die Analyse ergibt ein eiweissarmes Dialysat des Blutes, eine dem Serum nahezu isotonische Salzlösung. In qualitativer Hinsicht unterscheidet sich Ödemflüssigkeit von normaler Gewebsflüssigkeit nur durch geringfügige Eiweissvermehrung.

b) Einteilung der Ödeme

Die Ödeme können nach der Zusammensetzung ihrer Flüssigkeit eingeteilt werden in:

(a) eiweissarmes Transsudat;

(b) eiweissreiches, entzündliches Exsudat (Austritt von Leukozyten).

Der Eiweissgehalt ist abhängig von der Stärke der Permeabilitätsstörung an der Kapillarmembran.

Ferner teilt man die Ödeme nach der Lokalisation der Ödemflüssigkeit ein:

(a) Flüssigkeit im Gewebe

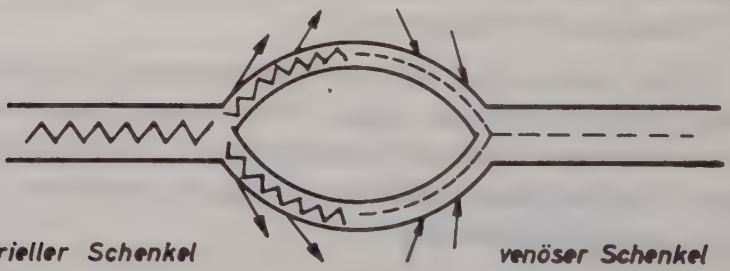
1) im interstitiellen Raum: (extrazellulär)

2) innerhalb der Zellen: (intrazellulär)

(b) Flüssigkeit in präformierten Hohlräumen.

c) Physiologische Vorgänge im Extra- und Intrazellularraum

Zum besseren Verständnis der Entstehung von Ödemen werden die sich abspielenden Vorgänge in der Peripherie der Blutbahn geschildert.



In der Peripherie, im Bereich der sogenannten terminalen Strombahn, treibt der Blutdruck ein eiweissfreies Filtrat des Blutes aus dem arteriellen Schenkel der Kapillaren ins Gewebe, im venösen Schenkel wird das Filtrat wieder rückresorbiert. So entsteht ein peripherer Wasserkreislauf vom Blut in den interstitiellen Raum und zurück ins Blut.

Der Wasserbestand, der beim Erwachsenen 60 % ausmacht, verteilt sich im Körper auf zwei Systeme:

1) Extrazellularraum: (ca. 12 Liter)
   a) intravaskulärer Bestand (3 Liter)
   b) interstitieller Bestand (ca. 9 Liter);

2) Gesamtheit der Zellen: (Intrazellularraum ca. 28 Liter).

Das Umsatzwasser ist locker gebunden, frei diffusibel und daher leicht verschieblich (mobiles Wasser). Gebunden wird es von den gerade freien Seitenketten der kolloid gelösten Eiweissmoleküle.

Extra- und Intrazellularraum enthalten flüssige oder halbflüssige Sole, die sehr hydrophil sind, mit zunehmendem Alter jedoch an Quellbarkeit verlieren.

Im Blut ist Wasser an Plasmaproteine gebunden, Albumine besitzen die stärkste Affinität.

Der interstitielle Raum enthält die Grundsubstanz, die sich aus Mukopolysacchariden, überwiegend Chondroitin-Schwefelsäure und Hyaluronsäure zusammensetzt. Letztere sind an Proteine gebunden. Diese "Mukoproteine" sind eiweissarm.

Welche Kräfte sind nun für die Wasserbewegung verantwortlich?

Zwischen Blut und Grundsubstanz spannt sich die semipermeable Kapillarmembran, die für Wasser und Elektrolyte frei passierbar ist. Blut und Grundsubstanz sind demnach isotonisch. Es besteht also kein elektrolyt-osmotisches Druckgefälle. Die Wasserbewegung wäre also in Ruhe, wenn nicht der kolloid-osmotische Druck des Blutes (onkotischer Druck) grösser wäre als der der Grundsubstanz. Das liegt an dem höheren Eiweissgehalt des Blutes gegenüber dem der Grundsubstanz.

Die Kapillarmembran ist für Eiweissmoleküle von der Grösse der Plasmaproteine impermeabel, daher kann die onkotische Druckdifferenz ohne Energieaufwand aufrechterhalten werden.

Der hohe onkotische Druck saugt also Wasser aus dem interstitiellen Raum. Der Blutdruck sinkt in den Arteriolen auf 45 mm Hg und innerhalb der Kapillaren auf 15 mm Hg. Da der onkotische Druck des Blutplasmas konstant bei etwa 30 mm Hg liegt, ist der Filtrationsdruck im arteriellen Schenkel der Kapillaren höher als der onkotische Druck. Daraus folgt, dass Wasser in das Interstitium gepresst wird. Im venösen Kapillarschenkel obsiegt der onkotische Druck der Plasmaproteine über den Filtrationsdruck und saugt das filtrierte Wasser auf.

Hämo- und Onkodynamik sind die beiden Kräfte, die den Wasserkreislauf im interstitiellen Raum regulieren.

Diese Theorie der "Filtration und Rückresorption" wurde uns schon im vorigen Jahrhundert von STARLING geschaffen, später befasste sich SCHADE damit.

Die Zelle enthält viel Eiweiss, Na^+ und Cl_- befinden sich im Extrazellularraum. Durch aktiven Pumpmechanismus werden diese Elektrolyte aus der Zelle herausbefördert, durch Osmose gelangen sie wieder in die Zelle hinein.

Durch gleichartigen Mechanismus werden K^+ und PO_4^- Ionen in der Zelle angereichert. Demnach ist der kolloid-osmotische Druck in der Zelle höher als im Interstitium, das gilt ebenfalls für den elektrolyt-osmotischen Druck.

d) Ursachen der Entstehung von Ödemen

Die Entstehung eines Ödemes wird begünstigt durch:

(a) Erhöhung des venösen Kapillardruckes (Stauungsödem);

(b) Erniedrigung des Gewebsdruckes;

(c) Erniedrigung des onkotischen Druckes der Blutplasmaproteine (Hypoproteinämie);
eine Hypoproteinämie erzeugt Ödeme, weil die die Gewebsflüssigkeit zurückresorbierende Kraft eingeschränkt ist;

(d) Erhöhung des onkotischen Druckes im Interzellularraum mit oder ohne Permeabilitatsstörungen an den Kapillarmembranen;

(e) Erhöhung der Na^+-Konzentration im Extrazellularraum;

(f) vermehrte Quellungsbereitschaft der Zellen;

(g) traumatische Einflüsse;
die postoperative Ödembildung ist der Ausdruck einer Schädigung der Gefässwandfunktion und der Lymphgefässe, die von der Lokalisation des operativen Eingriffes, von der Dauer und von der Ausdehnung des erkrankten Gebietes abhängt. Diese Gefässwandschädigung ist hauptsächlich die Folge der natürlichen Reaktion des traumatisch geschädigten Gewebes im Sinne einer akuten Entzündung;

(h) intrazelluläre Ödeme werden erzeugt durch eine energetisch-dynamische Insuffizienz, also durch einen Gewebsfaktor.

2. Ödemfolgen

Anhaltende Ödeme induzieren die Bildung von Fibrillen im interstitiellen Raum, es kommt zur Odemsklerose. Die Einlagerung von Flüssigkeit und später von Fibrillen im interstitiellen Raum kann die Diffusion der für die Lebensvorgänge erforderlichen Moleküle - wie O_2, Fette, Aminosäuren, Traubenzucker - in der Zelle und den Abtransport der Stoffwechselschlacken im Blut und in der Lymphe behindern.

B. GESCHICHTE DER DIURETIKA

Das Vorgehen früherer Generationen, die Entwasserung mit osmotischen Diuretika (z.B. Harnstoff, Traubenzucker) oder azidotisch wirksamen Diuretika (wie Ammoniumchlorid) durchzuführen, gilt heute als überholt. Unzureichender beziehungsweise nur kurz dauernder Effekt einerseits und schlechte Verträglichkeit andererseits liessen 1890 die Xanthinderivate (besonders Theophyllin) in den Vordergrund des Interesses treten. Die diesen Verbindungen eigene Steigerung der glomerulären Filtration infolge Erhöhung des Herzminutenvolumens und Zunahme des renalen Plasmadurchflusses ist wohl auch anderen Herz- und Kreislaufmitteln (Digitalis, Strophantin) gegeben. Der diuretische Effekt wird bei den Xanthinderivaten aber durch eine gleichzeitige Hemmung der tubulären Rückresorption weiter verstärkt.

Die Ära der selektiv wirksamen eigentlichen Diuretika leiteten die nach 1920 entwickelten Quecksilberverbindungen ein. Die diuretische Wirkung dieser Präparate beruht auf einer eindeutigen Förderung der Chloridausscheidung durch die Nieren. Ihre gute Brauchbarkeit hat

bis heute nur wenig Einschränkung erfahren, so zum Beispiel, dass eine länger dauernde Applikation zu Intoxikationen führen kann und dass sie beim Auftreten von hypochlorämischer Alkalose an Wirksamkeit verlieren.

Grundlegend neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie der Wasserhaushalt- und Elektrolytstörungen und die nach dem zweiten Weltkrieg gewonnenen neuen Gesichtspunkte zum Verständnis hydropischer Zustände bildeten die Grundlage für die heutigen Diuretika.

1949 kam von SCHWARTZ die Mitteilung, dass Paraaminobenzolsulfonamid in hohen Dosen eine diuretische Wirkung entfalten könne. Seine Annahme basierte auf den Beobachtungen von SOUTHWORTH und MANN-KEILIN (1940), die feststellten, dass Sulfanilamide die Kohlensäureanhydrase hemmen.

SCHWARTZ äusserte die heute allgemein anerkannte Ansicht, dass der diuretische Effekt dieser Substanzen auf der Hemmung der Carboanhydrase in den Nierentubuluszellen beruhe, und dass es durch verminderte Bereitstellung von H^+ zum Austausch gegen Na^+ im Tubulusurin zu einer vermehrten Ausscheidung von $NaHCO_3$ komme, ohne dass die Elimination der Cl^- wesentlich gesteigert wird.

1950 entwickelten ROBLIN und CLAPP den Sulfonamidkörper Azetazolamid, den Prototyp der auf Karboanhydrasehemmung beruhenden Diuretika. Bei diesem Mittel kommt es jedoch zu einer Blutazidose, wodurch seine Wirksamkeit rasch verloren geht. Zugleich kommt es zu höheren Kaliumverlusten. Einen wesentlichen Fortschritt bildete das von NOVELLO und SPRAGUE 1957 synthetisierte Chlorothiazid. Die Wirkung dieser Verbindung beruht nur noch zum Teil auf Carboanhydrasehemmung, die Bikarbonatausscheidung tritt im Verhältnis zur sehr stark gesteiger-

ten Natrium- und Chloriddiurese in den Hintergrund. Somit vereinigt Chlorothiazid die Eigenschaft der Carboanhydrasehemmer und der Quecksilberpräparate.

Durch Hydrierung des Chlorothiazids gelangten dann De STEVENS und Mitarbeiter 1958 zum Hydrochlorothiazid, welches auf Natrium- und Chloridausscheidung im Verhaltnis zur Dose bis 20mal wirksamer als Chlorothiazid ist. Diese Präparate sind sehr wirksame orale Diuretika und werden nur von parenteral verabreichten Hg-Verbindungen übertroffen.

Mit den sulfamylierten Benzolphenonen und Isoindolinderivaten stellten 1959 GRAF, GIROD, SCHMID und STOLL weitere Gruppen von Hg-freien Diuretika vor. Ein besonders stark wirksames Isoindolinderivat unter dem Namen HYGROTON (R) wurde 1960 in die Therapie eingeführt.

Alle nach 1957 entwickelten Diuretika haben bei oraler Applikation nicht nur eine intensive diuretische, sondern auch eine saliuretische Wirkung. Ihr Wirkungsprinzip beruht auf Förderung der Natriurese infolge Hemmung der tubulären Na-Rückresorption. Durch die gleichzeitige Ausscheidung von etwa äquivalenten Mengen an Cl-Inonen bleibt das Säure-Basen-Gleichgewicht ungestört, so dass sie - im Gegensatz zu Azetazolamid und den Hg-Diuretika - auch bei längerer Anwendung keinen Wirkungsverlust aufweisen. Salze und Wasser werden dabei annähernd in den Proportionen des Ödems ausgeschieden, nur bei massiver Diurese kann sich bisweilen eine geringe Tendenz zur hypochlorämischen Alkalose abzeichnen.

Die wichtigsten, heute gebräuchlichen, natriuretisch wirksamen Substanzen sind:

(a) Mittel, die die Na-Ausscheidung über den Darm erhöhen;

(b) Pharmaka, die aldosteronantagonistisch wirken, wie Spirolaktone und Glukocorticosteroide;

(c) Präparate, die die Carboanhydrase hemmen;

(d) Stoffe, die die tubuläre Rückresorption von Na^+ und Cl_- beeinträchtigen.

In den letzten Jahren sind an unserer Klinik verschiedene Präparate auf ihre ödemverhindernde Wirkung untersucht worden. So wurde das Venostasin von GATZEK als durchaus erfolgreich bei entsprechender Dosierung bezeichnet. Auch PHILIS hat mit Prednisolon, einem künstlichen Corticoid, das von HERZOG und Mitarbeiter entwickelt wurde, positive Erfolge erzielt.

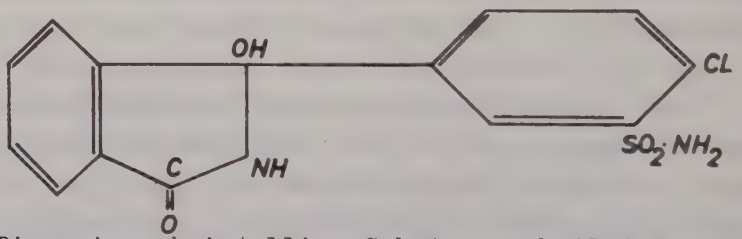
II. S P E Z I E L L E R T E I L

1. HYGROTON(R) - ein Langzeitdiuretikum

a) Chemie

Unter den heute gebräuchlichen Diuretika nimmt das Langzeitdiuretikum HYGROTON einen besonderen Platz ein, denn es besitzt eine über Tage anhaltende, protrahierte Wirkung und ist von allen an der Genfer Universitätsklinik geprüften Diuretika dasjenige, das in wirksamer Dosierung die stärksten Diuresen und grössten Gewichtsabnahmen hervorruft.

HYGROTON ist ein Präparat aus der Gruppe der quecksilberfreien Mittel. Es wurde von STOLL und Mitarbeiter dargestellt und 1960 in die Therapie eingeführt. Es liegt in der tautomeren Form eines Isoindolinderivates vor.



Die weisse kristalline Substanz schmilzt unter Zersetzung und besitzt einen Schmelzpunkt von 224 bis 226°C. HYGROTON ist relativ wenig wasserlöslich, hingegen bildet es leicht lösliche Alkalisalze.

b) Pharmakologie

HYGROTON zeichnet sich im Hunde-Versuch durch eine sehr lange Wirkungsdauer aus, die sich im gleichen Aus-

mass auf Diurese und Salurese erstreckt. Die Ausscheidung von Na^+ und Cl_- ist intensiv gesteigert, wobei beide Ionen nahezu parallel in äquivalenten Mengen ausgeschieden werden. Die Kalium-Elimination erfährt unter HYGROTON nur initial eine geringe Verstärkung.

Nach einmaliger Verabreichung steigt die Natriumausscheidung innerhalb der ersten zwei Stunden an, erreicht sehr rasch ihr Maximum und dauert fast unverändert noch 72 Stunden fort. Damit übertrifft die Wirkungsdauer des HYGROTON diejenige von Azetazolamid und Chlorothiazid.

Die Resorption dieses Präparates erstreckt sich nach oraler Verabreichung über einen längeren Zeitraum, erfolgt jedoch praktisch vollständig. Dadurch werden bei oraler Applikation im allgemeinen niedrigere Gewebskonzentrationen mit entsprechend längerer Verweildauer als bei intravenösen Gaben festgestellt. Die Clearance wie auch die biologische Halbwertzeit bestätigen, dass der im Plasma gelöste Anteil des Diuretikums rasch und vollständig durch die Niere ausgeschieden werden kann.

HYGROTON erfährt im Organismus keine Veränderung. So konnten zum Beispiel bei einem Patienten, der 600 mg dieses Präparates erhalten hatte, im 24-Stunden-Harn 187 mg in unveränderter Form nachgewiesen werden.

c) Toxizität

HYGROTON hat in therapeutisch wirksamen Dosen an der narkotisierten Katze keinen Einfluss auf den Blutdruck. Das Präparat besitzt gegenüber Histamin und Acetylcholin am isolierten Meerschweinchen- und Kaninchendarm keinen spasmolytischen Effekt. Ferner zeigt

HYGROTON weder eine antipyretische (Ratte), analgetische (Maus), bakteriostatische, antikonvulsive (Ratte) noch eine blutzuckersenkende (Kaninchen) Wirkung.

Die D L_{50} liegt bei einmaliger, peroraler Verabreichung bei Maus, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratte über 5 g/kg. Die Verabreichung von HYGROTON an der Ratte in Dosen von 1250 und 2500 mg/kg/Tag p.o. während 4 Wochen führte zu keinen toxischen Reaktionen.

d) Angriffspunkt

Die beobachtete Zunahme der Bicarbonatausscheidung bei gleichzeitigem Anstieg des Urin-pH weist auf eine gewisse Carboanhydrasehemmung durch HYGRTON hin. Doch damit allein lässt sich seine Wirkung nicht erklären, da das Pharmakon nicht nur eine Bicarbonatausscheidung sondern vor allem eine markante Salurese bewirkt. Es muss daher eine direkte Wirkung auf die Rückresorption des Na^+ in den Tubuluszellen postuliert werden, wahrscheinlich durch Einwirkung auf einen enzymatischen Prozess. Die Na-Ionen werden, statt wieder ins Blut zu gelangen, verstärkt mit dem Harn ausgeschieden. Da es hierdurch zum Absinken des Natriumspiegels im Blutserum kommt, muss Natrium zur Wahrung des osmotischen Gleichgewichtes aus dem Ödem in die Blutbahn diffundieren. Das osmotisch an das Natrium gebundene Wasser wird dabei mitgenommen, so dass es zu einer Ausschwemmung des Ödems kommt.

e) Eigenschaften

Das hervorstechendste Merkmal des HYGROTON ist seine sich über Tage erstreckende, protrahierte Wirkung. Durch sie wird eine stossartige Entwässerung, wie sie von anderen Diuretika bekannt ist, vermieden, und eine kontinuierliche, den Patienten schonende Diurese gewährlei-

stet. Diesen Faktoren kommt bei Herzkranken und Patienten mit labilen Kreislaufverhältnissen besondere Bedeutung zu.

Auf Grund dieser Eigenschaften kann HYGROTON zur schonenden Ausschwemmung von Odemen jeder Genese verwendet werden. Seine hervorragende Verträglichkeit, die sich in ausgedehnten Prüfungen als weiteres Charakteristikum ergeben hat, erlaubt breite Anwendung in Klinik und Praxis, auch bei alten und sehr labilen Patienten.

Bei salzloser Kost besteht allerdings die Gefahr einer vermehrten Kaliumausscheidung. Aus diesem Grunde wird von klinischer Seite empfohlen, während der Behandlung mit HYGROTON nur noch in speziellen Fällen eine strenge Kochsalzbeschränkung durchzuführen.

HYGROTON wird ferner mit gutem Erfolg zur Behandlung der Hypertonie verwandt. Auch bei Diabetes insipidus wird HYGROTON verwendet, und zwar verstärkt es die Wirkung sowohl von ADH als auch von Blutazolidin. Primär wirkt HYGROTON in diesem Falle dursthemmend. Diese Wirkung wird wahrscheinlich durch die als Folge der starken Natriurese eintretende Verminderung des Natrium und der Osmolarität im Serum verursacht.

2. Unsere Erfahrungen mit HYGROTON

a) Erzeugung künstlicher Ödeme und deren Bekämpfung mit HYGROTON

Wir hatten Gelegenheit, das als "Langzeitdiuretikum" vor kurzem in die Therapie eingeführte HYGROTON bei einer Anzahl von Patienten nach zahnärztlichen Eingriffen zu erproben.

Nachdem sich das Pharmakon in unzählichen Tierversuchen als durchaus verträglich und komplikationslos erwies, und man auch in der Inneren Abteilung der Allgemein-Medizin bei cardialen, renalen und hepatogenen Ödemen, aber auch bei Hypertonie und Diabetes insipidus, überraschende Erfolge zu verzeichnen hatte, stand den Versuchen auf zahnärztlichem Gebiet nichts im Wege.

Die folgende Mitteilung gibt die bei der Behandlung von 77 Patienten gewonnenen Erfahrungen wieder. Um den Eindruck, den wir von diesem Präparat bei unserer Behandlungsserie gewinnen konnten, entsprechend zu veranschaulichen, sei uns die schematische Aufzeichnung gestattet. Doch bevor der Kliniker seinem Odemkranken ein neues Präparat verabfolgt, versucht er, sich am Gesunden ein Urteil über Wirkung und Nebenerscheinungen zu bilden.

So wurden an 5 Studenten künstliche Ödeme mit 5 % hypertonischer Kochsalzlösung erzeugt, indem sie am ersten Tag je 1 ccm subcutan in den Oberarm gespritzt bekamen. Die Grösse des Ödems wurde mittels Stechzirkel ermittelt, und zwar wurden zwei Durchmesser abgegriffen, addiert und dann durch zwei dividiert.

Das wiederholte sich in Abständen von zwei Stunden, bis das Ödem seine grösste Ausdehnung erreicht hatte.

Zwei Tage später wurden dieselben Studenten wieder mit 1 ccm 5 % Kochsalzlösung in den Oberarm injiziert. 12 Stunden vorher wurde ihnen eine einmalige Dosis von 200 mg HYGROTON zugeteilt.

Das Kontrollieren erfolgte in der vorher beschriebenen Art.

An weiteren 5 Stundenten wurden dieselben Versuche mit 0,5 ccm Varicocid (Na-Salz der Lebertranfettsäuren)

gemacht. Dieses Präparat erzeugt bedeutend grössere Ödeme. Die Versuchsanordnung war genauso wie bei der Kochsalzinjektion.

Das Resultat beider Versuchsgruppen war erfreulich. Der Durchmesser der Ödeme war bei den Studenten mit HYGROTON-Gabe zur jeweiligen Kontrollzeit nur halb so gross wie derjenige vor zwei Tagen ohne dieses Präparat. Ausserdem zeigten sich bei keinem Studenten Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit.

Die Versuchspersonen waren männlich und befanden sich im Alter zwischen 21 und 32 Jahren. Eine bestimmte Kost wurde ihnen nicht verordnet.

b) HYGROTON vor und nach zahnärztlichen Eingriffen

Die grössere Versuchsgruppe umfasst 77 Personen. Zum grössten Teil handelt es sich um ambulante Patienten, einige waren jedoch stationär in unserer Klinik aufgenommen. In diesen Fällen wurde das Ausmass der Ödembildung - wie auch bei WITTMANN und PHILIS - in fünf Grössenordnungen eingeteilt:

I.	kein Ödem	(I)
II.	kaum erkennbares Ödem	(II)
III.	leichtes Ödem	(III)
IV.	starkes Ödem	(IV)
V.	sehr starkes Ödem	(V).

Bei den ambulanten Patienten handelte es sich meist um kleinere und mittlere Eingriffe. Es genügte in diesen Fällen eine einmalige Gabe von 200 mg HYGROTON, die bei einem Teil der zu Behandelnden vor, bei einem anderen Teil im Anschluss an die Operation gegeben wurde.

Bei den stationären Fällen handelte es sich meist um Eingriffe in die Kieferhöhle, um Cystenausschälungen oder

um die Entfernung verlagerter Zähne. In diesen Fällen wurden täglich 200 mg HYGROTON verabreicht und zwar 3 Tage hintereinander.

Bei einer Gruppe von 30 Patienten wurden die Ausmasse der Ödembildung ohne HYGROTON-Gabe verfolgt, um eine Gegenüberstellung zu haben.

Die Patienten waren sowohl männlichen als auch weiblichen Geschlechtes. Es handelte sich um alle Altersstufen

c) Statistisches Material

A) Ödembefund bei allen Patienten am 1., 2. und 4. Tag, und zwar:

(a) HYGROTON-Gabe eine Stunde vor der Operation (200 mg) bei 32 Personen;

(b) HYGROTON-Gabe im Anschluss an den Eingriff (200 mg) bei 45 Personen;

(c) ohne HYGROTON-Gabe bei 30 Personen.

B) Ödembefund bei Frauen und Männern getrennt am 1., 2. und 4. Tag:

(d) bei den Frauen;

(e) bei den Männern.

C) Befund von allen Patienten in zwei verschiedene Altersgruppen am 1., 2. und 4. Tag unterteilt:

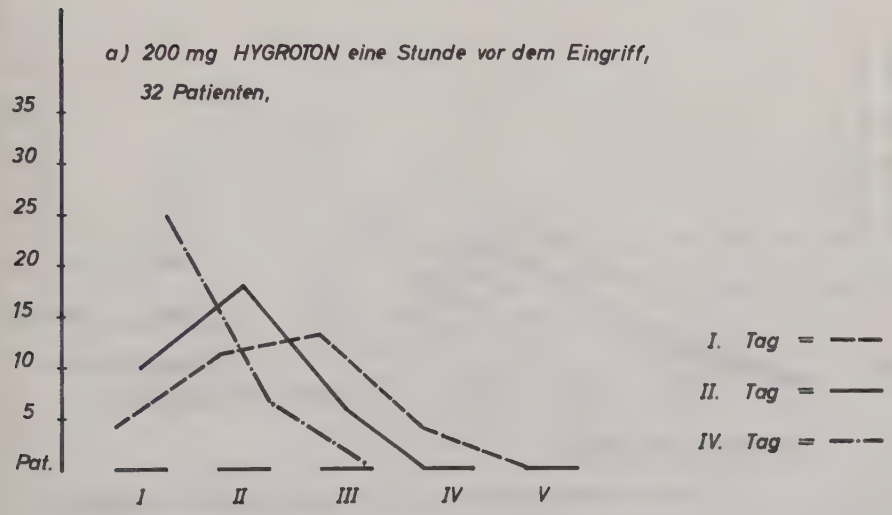
(f) Altersgruppe von 16 bis 45 Jahren;

(g) Altersgruppe von 46 bis 78 Jahren.

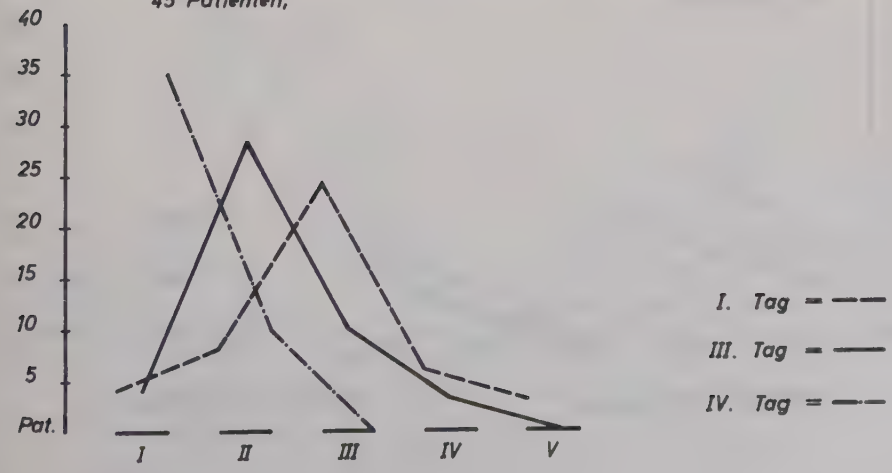
C) *Statistisches Material*

A) Ödembefund bei allen Patienten am I.!, II. und IV.! Tag

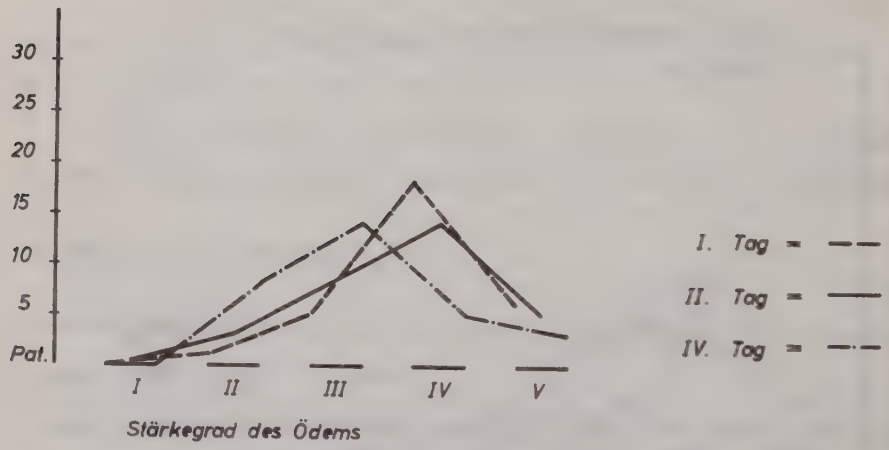
a) 200 mg HYGROTON eine Stunde vor dem Eingriff, 32 Patienten,



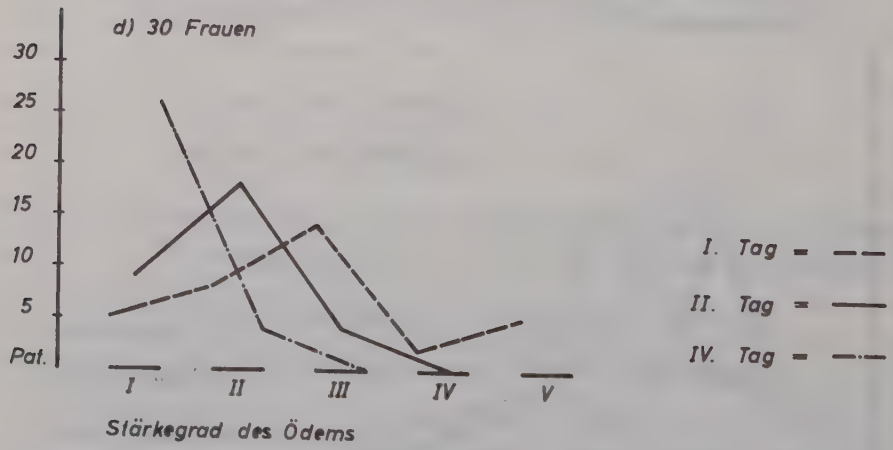
b) 200 mg HYGROTON im Anschluß an den Eingriff, 45 Patienten,



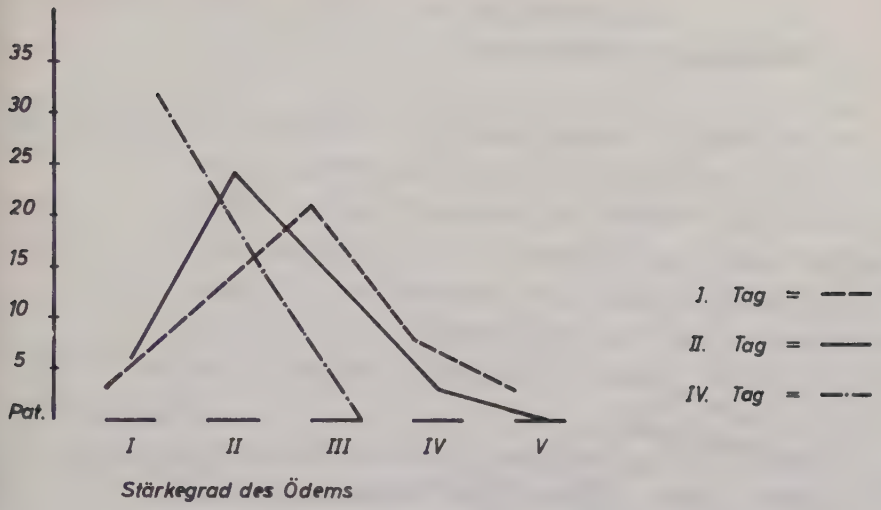
c) Nachuntersuchungen an 30 Patienten ohne HYGROTON-Gabe,



B) Ödembefund bei Frauen und Männern getrennt am I., II. und IV. Tag,

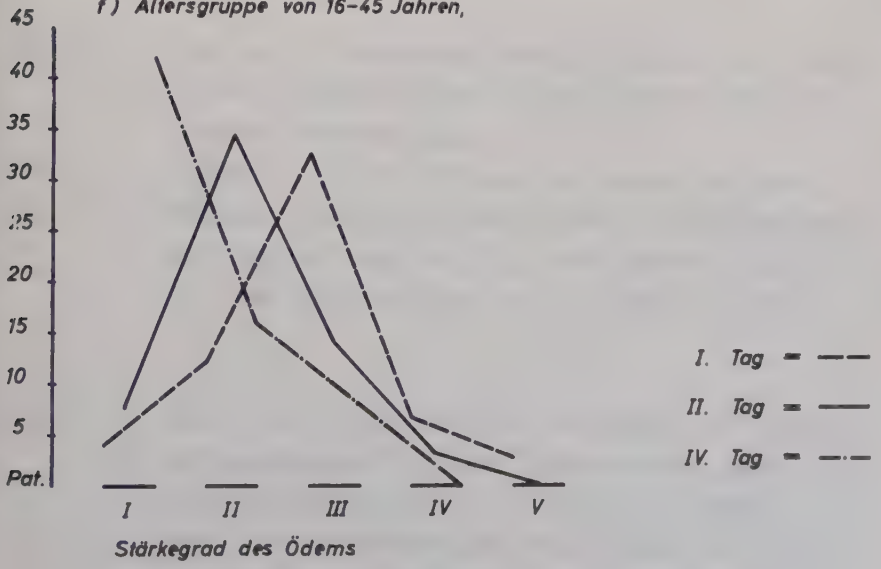


e) 47 Männer

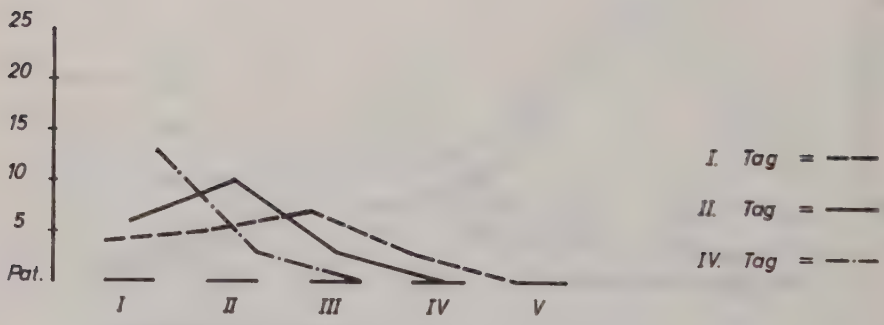


C) Befund von allen Patienten in zwei Altersgruppen unterteilt,

f) Altersgruppe von 16–45 Jahren,



g) Altersgruppe von 46–78 Jahren,



Erläuterung zum statistischen Material:

Zu A) a) Bei beiden Versuchsgruppen - HYGROTON vor
b) und im Anschluss an die Operation - hat die Kurve ihren Höhepunkt am ersten Tag beim Stärkegrad III, am zweiten Tag beim Stärkegrad II, am vierten Tag beim Stärkegrad I. (Vgl. S. 17). Demnach spielt der Zeitpunkt der HYGROTON-Gabe keine wesentliche Rolle.

c) Ohne HYGROTON-Gabe liegen die Höhepunkte der Kurve am ersten Tag bei IV, am zweiten Tag bei IV, am vierten Tag bei III. (Vgl. S. 18).

Zu B) d) Bei der Gliederung der Patienten in weibli-
e) ches und männliches Geschlecht sehen wir keinen Unterschied.
Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern erreicht die Kurve ihre Höhepunkte am ersten Tag bei III, am zweiten Tag bei II, am vierten Tag bei I. (Vgl. S. 18 u. 19).

Zu C) f) Auch die Trennung der Patienten in Alters-
g) gruppen weist keinen Unterschied auf. Bei der Altersgruppe von 16 bis 45 Jahren und bei der Altersgruppe von 46 bis 78 Jahren liegen die Höhepunkte am ersten Tag bei III, am zweiten Tag bei II, am vierten Tag bei I. (Vgl. S. 19 und 20).

A)

a) 200 mg HYGROTON eine Stunde vor der Operation (32 Personen)

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Art der Operation	Befund am I.					II.					IV. Tag				
					1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	J.W.	w.	22	Oper. Entf. 8			+				+				+				
2	I.D.	m.	27	" " 8		+				+					+				
3	G.R.	m.	24	" " 8				+				+				+			
4	E.N.	m.	42	" " 8			+				+				+				
5	M.K.	w.	44	" " 8		+				+					+				
6	H.G.	w.	47	" " 8		+					+				+				
7	M.W.	m.	68	Resektion 2		+				+					+				
8	I.D.	w.	24	" " 1		+				+					+				
9	J.B.	m.	40	" " 2 1			+				+					+			
10	J.M.	w.	22	" " 4			+				+				+				
11	S.E.	m.	40	" " 5			+				+				+				
12	A.W.	m.	33	" " 1			+				+				+				
13	J.F.	m.	16	" " 2			+				+				+				
14	A.P.	m.	44	" " 3			+					+			+				
15	G.R.	w.	22	" " 4				+				+				+			
16	R.G.	m.	17	" " 1			+					+			+				
17	K.W.	m.	26	" " 2	+					+					+				
18	H.G.	w.	26	Radix 7			+				+				+				
19	A.D.	m.	66	" 7				+			+					+			
20	E.K.	m.	33	" 6			+					+			+				
21	A.J.	w.	56	" 6		+				+					+				
22	I.P.	m.	45	Ablatio-lik.Uk		+				+					+				
23	U.S.	m.	61	" "	+							+			+				
24	A.R.	m.	54	" -re. UK		+						+				+			
25	G.W.	w.	24	oper. Entf. 3		+				+					+				
26	A.M.	m.	52	" " 3 3		+				+					+				
27	H.H.	w.	22	" " 3		+					+				+				
28	M.K.	w.	20	" " 3	+					+					+				
29	M.W.	m.	41	Cyste 2				+			+					+			
30	A.K.	m.	32	" 4			+				+					+			
31	E.K.	w.	44	" 6 5	+					+					+				
32	G.E.	m.	43	" 1		+					+				+				
	Gesamt:				4	12	12	4	-	11	14	7	-	-	25	7	-	-	-

b) 200 mg HYGROTON im Anschluss an die Operation (45 Personen)

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Art der Operation	Befund am I. 1	2	3	4	5	II. 1	2	3	4	5	IV. Tag 1	2	3	4	5
1	K.P.	m.	30	Oper. Entf. 8			+				+				+				
2	H.B.	w.	20	" " 8			+				+				+				
3	I.R.	m.	25	" " 8				+				+				+			
4	O.L.	w.	26	" " 8			+				+					+			
5	F.K.	w.	55	" "			+				+				+				
6	J.E.	w.	43	" " 8			+				+					+			
7	A.S.	m.	24	" " 8				+				+			+				
8	H.W.	w.	23	" " 8			+					+				+			
9	F.Z.	m.	28	" " 8			+				+					+			
10	K.St.	m.	22	" " 8		+					+				+				
11	J.G.	m.	31	" " 8			+				+				+				
12	J.E.	m.	23	" " 8			+					+				+			
13	L.B.	w.	39	" " 8		+					+				+				
14	J.T.	m.	25	" " 8			+					+				+			
15	H.F.	m.	19	" " 8			+					+			+				
16	F.H.	m.	24	Resektion 5		+					+				+				
17	A.N.	w.	28	" " 4			+				+				+				
18	G.K.	m.	28	" " 1 2					+			+				+			
19	J.S.	m.	25	" " 4 5					+				+		+				
20	J.T.	m.	20	" " 2			+						+			+			
21	F.M.	w.	37	" " 1			+				+				+				
22	A.P.	w.	39	Radix 6	+					+					+				
23	F.K.	w.	44	" 6 7			+				+				+				
24	M.S.	w.	60	" 6	+					+					+				
25	H.P.	m.	73	" 7	+					+					+				
26	J.B.	w.	59	" 6			+					+			+				
27	D.W.	w.	51	" 7	+					+					+				
28	K.M.	m.	28	" 7		+							+			+			
29	E.E.	m.	27	" 6			+				+					+			
30	H.M.	m.	31	" 7			+				+				+				
31	L.H.	m.	66	" 5			+				+				+				
32	H.W.	w.	42	" 6			+					+			+				
33	K.O.	w.	78	" 6				+				+			+				
34	P.G.	m.	24	" 7			+					+			+				
35	F.K.	m.	50	" 6		+					+				+				
36	K.N.	w.	42	" 5			+				+				+				
37	E.St.	m.	30	operat.Entf. 3		+					+				+				
38	E.B.	w.	57	" " 3 3				+			+				+				
39	A.Z.	m.	60	Cyste 5				+			+					+			
40	A.U.	m.	45	" 2				+			+				+				
41	H.M.	m.	42	" 5					+			+			+				
42	E.E.	m.	22	" 2		+					+				+				
43	L.H.	m.	57	" 1		+					+				+				
44	H.W.	w.	25	" 3			+				+				+				
45	K.P.	m.	62	" 2			+					+			+				
	Gesamt:				4	8	24	6	3	4	25	13	3	-	33	12	-	-	-

c) Onne HYGROTON-Gabe bei 30 Patienten

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Art der Operation		Befund am I.					Befund am II.					Befund am IV. Tag				
						1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	G.B.	m.	60	Radix im UK					+						+			+		
2	B.S.	m.	44	" " UK					+					+			+			
3	P.M.	w.	32	" " OK			+						+				+			
4	J.G.	w.	50	" " UK					+					+				+		
5	J.A.	w.	62	" " OK				+					+				+			
6	P.J.	m.	64	" " OK					+				+				+			
7	G.A.	w.	60	" " UK				+				+					+			
8	J.Ch.	w.	48	Resektion	2					+					+					+
9	A.G.	m.	22	"	4				+					+				+		
10	G.E.	m.	52	"	1 1				+					+				+		
11	K.M.	w.	60	"	2 3				+				+					+		
12	H.R.	w.	54	"	4					+				+					+	
13	B.S.	w.	65	"	3				+				+					+		
14	M.R.	w.	61	"	2 1				+					+					+	
15	E.H.	m.	45	"	1			+				+					+			
16	G.R.	m.	40	"	2				+				+					+		
17	D.S.	w.	42	"	2				+					+				+		
18	H.H.	m.	35	oper. Entf.	8					+					+					+
19	R.W.	w.	37	" "	8					+					+					+
20	A.U.	w.	18	" "	8				+					+				+		
21	F.H.	m.	30	" "	8				+					+				+		
22	B.S.	m.	24	" "	8			+				+					+			
23	G.K.	m.	21	" "	8				+					+			+			
24	M.K.	w.	22	" "	8				+				+					+		
25	L.M.	m.	64	Ablatio - OK				+					+					+		
26	H.L.	m.	61	" - OK					+					+					+	
27	L.H.	w.	67	" - UK						+				+				+		
28	U.D.	m.	62	" - OK					+					+					+	
29	D.O.	m.	75	" - UK					+					+				+		
30	P.H.	w.	57	" - UK						+					+				+	
	Gesamt:					-	1	5	18	6	-	3	8	14	5	-	8	14	5	3

3. Diskussion

Nach unseren Untersuchungen ist HYGROTON ein gut wirksames Salidiuretikum, dessen orale Applikation sehr angenehm ist. Sein Vorteil ist der bei keinem der gegenwärtig gebräuchlichen Diuretika feststellbare protrahierte, über 72 Stunden nachweisbare Effekt auf die Flüssigkeits- und Salzdiurese. Dadurch wird eine besonders schonende Ödemausschwemmung gewährleistet, was von Herzkranken und Patienten mit labilen Kreislaufverhältnissen als sehr angenehm empfunden wird.

a) Dosismenge

Als ausreichende Dosis wurden 200 mg HYGROTON bei kleineren und mittleren Eingriffen gegeben. Bei stationären Patienten mit grösseren Eingriffen muss mindestens in Abständen von 24 Stunden dreimal 200 mg HYGROTON verabreicht werden. Um einer Hypokaliämie vorzubeugen, werden kaliumreiche Zulagen (Dörrobst, Gemüse), 10 % Kaliumsirup (10 ccm = 1 g Ka), Kaliumbrausepulver oder Diathen(R) verordnet.

Von therapeutischem Interesse ist die allgemein gültige Feststellung der Autoren, dass bei Ödemkranken die Flüssigkeitsfixation an das Gewebe unterschiedliche Intensität annehmen und von Fall zu Fall variieren kann. Man ist an der Genfer Universitätsklinik dieser Erscheinung nachgegangen und zu folgendem Ergebnis gelangt: Die diuretische Antwort eines Patienten auf ein Diuretikum lässt sich durch die Bestimmung der spontanen Na-Elimination bis zu einem gewissen Grad vorhersagen:
Patienten mit einer spontanen Na-Elimination von über 20 m Äq/24 Stunden sprechen ausgezeichnet an, und es gelingt bei ihnen bereits mit einer Tablette HYGROTON

eine massive Flüssigkeitsausschwemmung herbeizuführen. (Eine Tablette = 100 mg). Liegt die spontane Na-Elimination zwischen 10 und 20 m Äq/24 Stunden, so können Dosen mit 200 mg HYGROTON sehr gute Erfolge erzielen. Ödemkranke mit einer spontanen Na-Elimination unter 10 m Aq/24 Stunde erfordern höhere Dosen.

b) Zeitpunkt der Verabreichung

Wie aus unseren Ergebnissen aus dem Schema A) a) und A) b) hervorgeht, hat der Zeitpunkt der HYGROTON-Gabe - vor oder im Anschluss an den Eingriff - keine Bedeutung.

c) Alters- und geschlechtsgebunden

Auch das Alter und das Geschlecht spielen bei HYGROTON keine Rolle.

d) Verträglichkeit

Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet. Von den Patienten hörten wir keine Klagen über gastrale Beschwerden. Auch sahen wir keine dermatologischen Erscheinungen. Die Wundheilung wurde durch die Anwendung dieses Präparates nicht verzögert.

Bei einigen Patienten war lediglich ein starker Harndrang zu verzeichnen, der 2 Stunden nach der HYGROTON-Gabe einsetzte, nach einigen Stunden jedoch nachliess.

III. Z U S A M M E N F A S S U N G

Im allgemeinen Teil wurde über die Entstehung von Ödemen und über physiologische Vorgänge im intra- und extrazellulären Raum gesprochen. Ferner wurde eine Darstellung der geschichtlichen Entwicklung der Diuretika gegeben.

Der spezielle Teil beschäftigt sich mit dem Langzeitdiuretikum HYGROTON. Dieses Präparat wurde bei 77 Patienten in unserer Klinik angewandt. Dabei handelte es sich um mittlere Eingriffe, wie Resektionen, Cysten, verlagerte Zähne, Aufklappungen und Knochenabtragungen.

Die optimale Dosis für diese Fälle sind 200 mg HYGROTON (100 mg = 1 Tabl.) vor der beziehungsweise im Anschluss an die Operation. Eine Differenzierung der Ödembereitschaft auf das Alter und das Geschlecht bezogen wurde nicht nachgewiesen.

Die Resultate waren erfreulich. Die aufgetretenen Schwellungen waren minimal. Im Gegensatz dazu wurden 30 Patienten nachuntersucht, die kein HYGROTON verabreicht bekamen. Es handelte sich um dieselben Eingriffe. Die Ödeme waren um zwei Grad (Einteilung der Ödeme nach Stärkegraden nach WITTMANN / PHILIS) stärker als bei den mit HYGROTON behandelten Patienten.

Um eine subjektive Beeinflussung zu vermeiden, wurden an 10 Studenten künstliche Ödeme mit 2 ccm 5 % NaCl-Lösung beziehungsweise 0,5 ccm Varicocid erzeugt. Die erste Versuchsreihe lieferte die Werte der Ödemausdehnung ohne HYGROTON-Gabe, gemessen in Abständen von 2 Stunden. Zwei Tage später wurde denselben Studenten die gleiche Lösung injiziert. 12 Stunden vorher nahm jeder eine einmalige Dosis von 200 mg HYGROTON zu sich.

Die Ausdehnung der Ödeme wurde mittels Stechzirkel ermittelt.

Das Resultat war folgendes: Die Ausdehnung der Ödeme bei der zweiten Versuchsreihe - also mit HYGROTON - war zu demselben Zeitpunkt um die Hälfte verringert.

Am Schluss sei noch vermerkt, dass die Ödembereitschaft auch abhängig ist von der Aussentemperatur, von der Nahrung, von psychischen Momenten und von der körperlichen Arbeit, die der Patient nach dem Eingriff ausübt.

IV. L I T E R A T U R

1. Cottier, P.
   Gloor, R.
   Pugatsch, I.
   Schweizer med. Wschr. Nr. 20, (1960), 540

2. E. Merk AG
   Darmstadt
   Diuresefibel, Genese und Therapie der Ödeme

3. Ford, v.R.
   Texas State Journal of Medicin Nr. 56 (1960), 343

4. Frank, H.
   Dentler, H.
   Eberelin, F.
   Schmidt, E.
   Arzneimittelforschung (Drug-Res.) Nr. 10 (1960), 434 - 440

5. Fuchs, M.
   Maranoff, R.
   Irie, S.
   Curr. Ther. Res. 2, II, (1960)

6. Graf, W.
   Girod, E.
   Stoll, W.
   Helv. chim. Acta 42 (1959), 1085

7. Lembacher
   Ärztliche Praxis, XIII. Jahrgang, Nr. 1, (1961), 2627

8. Linke, A.
   Med. Welt Nr. 18, (1960), 968 - 973

9. Leppla, W.
   Büch, H.
   Jutzler, G.
   Deutsche med. Wochenschrift, Nr. 36, (1960), 1591 - 1598

10. Medler, H.
    Der Landarzt, H. 30, (1960), 1109 - 1110

11. Pulver, R.
    Wirz, H.
    Stenger, E.
    Schweizer med. Wschr. 89, Nr. 42 (1960), 1130 - 1133

12. Reutter, F.
    Schaub, F.
    Schweiz. med. Wschr. 89, (1959) 1158 - 1165

13. Schaumann, O.
    Arzneimittelforschung (Drug-Res.) II, (1961) 80 - 85

14.	Scheef, S.	Therapie der Gegenwart H. 9, (1960), 430 - 432
15.	Stenger, E. Wirz, H. Pulver, R.	Schweiz. med. Wschr. 89, Nr. 43, (1959), 1126 - 1130
16.	Vander, A. Malvin, R. Wilde, W. Sullivan, I.	J. Pharmacol. exp. Ther. 125, (1959), 19
17.	Veyrat, R. Arnold, E. Müller, A.	Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 15, (1959), 360
18.	Veyrat, R. Arnold, E. Duckert, A.	Schweiz. med. Wschr. 89, (1959), 1133
19.	Wyss, S.	Med. Welt Nr. 27/28, (1960), 1490 - 1496
20.	Wieser, R.	Zä. Rundschau 1960, 3, 96 - 98
21.	Philis, M.	Diss. München 1960
22.	Brachmann, F.	Zä. Praxis 1960, XI, 7
23.	Gatzek, U.	Diss. München 1958
24.	Gabka, J. und Schlegel, D.	Dtsch. Z. M. Khlk. 1959, 31, 7-12
25.	Wittmann	Diss. München 1957
26.	Moeller, O.K.	Pharmakologie 1958, 630
27.	Moeller, O.K.	Pharmakologie 1958, 633
28.	Hamperl	Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
29.	Dietrich, A.	Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Leipzig 1949
30.	Haberl, B.	Diss. München 1957

31.	Letterer, E.	Allgemeine Pathologie Lehrbuch, 1959, 372
32.	Letterer, E.	Allgemeine Pathologie Lehrbuch, 1959, 377
33.	Vereinigung der Bad Nauheimer Ärzte	Ödem - Pathogenese und Therapie, 1959, Darmstadt - Steinkopf
34.	Herzog und Mitarbeiter	Science 1955, 121, 176
35.	Straub	Lehrbuch der inn. Medizin 2. Auflage, 1934

Der Firma J. R. G e i g y , Basel,
und Dr. Karl T h o m a e , Biberach,
danke ich für die Bereitstellung der
Medikamente und für die grosszügige
Unterstützung bei der Durchführung der
Arbeit.

LEBENSLAUF

Ich, Renate Maria Luise H e i d e r , wurde am 30.12.1937 in Naugard/Pommern als Tochter des Feldwebels Wilhelm Heider und dessen Ehefrau Emma, geborene Roloff, geboren.

Mit 5 Jahren wurde ich in der Volksschule in Naugard eingeschult. 1945 mussten wir unsere Heimat verlassen und zogen auf die Insel Rügen. 1947 wurde die Ehe meiner Eltern geschieden.

In Bergen auf Rügen beendete ich 1952 die Volksschule und besuchte am selben Ort bis 1956 die Ernst-Moritz-Arndt-Oberschule. Nach bestandener Reife immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät (Zahnmedizin) der Universität Rostock. Im Sommer 1958 bestand ich mein zahnmedizinisches Physikum, im Februar 1959 das medizinische Physikum.

Anfang März 1959 siedelte ich in die Bundesrepublik über und immatrikulierte mich im Mai 1959 an der medizinischen Fakultät (Zahnmedizin) der Universität München.

Das Thema meiner Doktorarbeit erhielt ich im Oktober 1960. Im Dezember 1961 legte ich das zahnmedizinische Staatsexamen an der Münchner Universität ab und erhielt mit gleichem Datum meine Approbation als Zahnärztin.

Seit Februar 1962 bin ich als Assistentin in einer Privatpraxis tätig.

LEBENSLAUF